

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
D'UN NOUVEL ANESTHÉSIQUE LOCAL

LE

Paraaminobenzoate du N. Diethyl-Leucinol

PANTHÉSINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

JULES BERSET

d'Autigny (FRIBOURG)

Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse

GENÈVE

IMPRIMERIE H. STUDER, 21, RUE DE LA COULOUVRENIÈRE

—
1931

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
D'UN NOUVEL ANESTHÉSIQUE LOCAL

LE

Paraaminobenzoate du N. Diethyl-Leucinol

PANTHÉSINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

JULES BERSET

d'Autigny (FRIBOURG)

Médecin-Dentiste diplômé de la Confédération Suisse

GENÈVE

IMPRIMERIE H. STUDER, 21, RUE DE LA COULOUVRENIÈRE

—
1931

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de
Monsieur le Professeur B. WIKI, autorise l'impression
de la présente thèse, sans prétendre par là émettre
d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 8 janvier 1930.

Le Doyen :
Prof. M. ROCH

A ma mère.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Nous nous faisons un agréable devoir d'exprimer ici à notre cher et vénéré maître, M. le Professeur WIKI, notre sincère gratitude pour le bienveillant accueil que nous avons reçu dans son laboratoire, et pour les bons conseils qu'il nous a prodigués durant l'élaboration et la rédaction de ce travail.

Nous sommes heureux de pouvoir remercier également Mademoiselle GRANOWSKY, assistante du laboratoire de thérapeutique, pour son aide précieux.

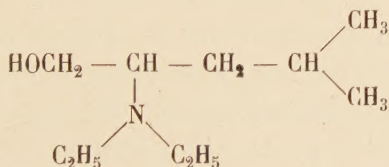
INTRODUCTION

Les anesthésiques locaux ont acquis ces dernières années une très grande importance, car, depuis la généralisation de l'anesthésie régionale, la narcose est presque complètement bannie du domaine du stomatologiste.

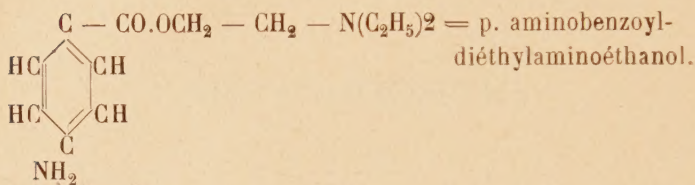
Ceci explique les persévérantes recherches des chimistes qui, presque chaque année, offrent au corps médical de nouveaux anesthésiques locaux. La plupart de ces nouveaux corps rentrent, d'ailleurs, dans la série des succédanés de la novocaïne et ne diffèrent, quant à leur constitution, que très peu de cette dernière substance.

M. le professeur Wiki nous a engagé à faire l'étude pharmacodynamique de l'un de ces produits, le S.F. 147, actuellement appelé « Panthésine », mis gracieusement à notre disposition par la fabrique de produits chimiques, ci-devant Sandoz, à Bâle.

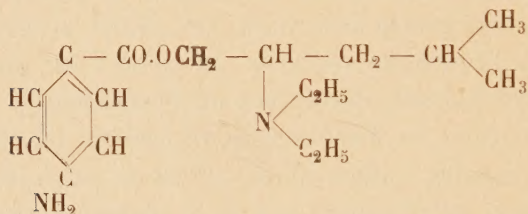
C'est, comme nous venons de le dire, un corps de la série de la novocaïne. Le diéthyl-amino-éthanol de celle-ci est remplacé par le diéthyl-leucinol ou alcool diéthyl-amino-isocaproïque, dont la formule de constitution est la suivante :



La formule de constitution de la novocaïne étant :



celle du S.F. 147, ou Panthésine, sera donc :



C'est l'éther N diéthylleucinoléique de l'acide para-aminobenzoïque, ou, plus exactement, son méтанesulfonate. L'acide méтанesulfonique y joue le même rôle que l'acide chlorhydrique dans la novocaïne ; il rend le sel très soluble dans l'eau et l'eau salée à 9⁰/₁₀₀.

Ce produit a déjà été l'objet de deux études pharmacodynamiques, dont l'une fut publiée durant l'élaboration de notre thèse.

La première : « Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und lokalanaesthesierender Wirkung bei N-alkylierten Leuzinolestern der p-Aminobenzoesäure », par Hans Graf, de Zurich, fut publiée en 1923.

Après des considérations théoriques sur les relations entre la constitution chimique et les propriétés anesthésiantes de nombreux dérivés de l'acide p-aminobenzoïque, Graf s'occupe du chlorhydrate de l'éther N-diéthylleucinoléique (S.F. 147) et du chlorhydrate de l'éther N-diméthylleucinoléique.

A la suite de nombreuses expériences faites avec le S.F. 147, Graf tire les conclusions suivantes : les solutions de ce corps sont longtemps stables et stérilisables ; la stérilisation n'a pas d'effet nuisible notable sur les propriétés anesthésiantes. Insufflée en substance dans le cul-de-sac conjonctival du lapin, cette substance produit une anesthésie immédiate, bientôt suivie d'une conjonctivite séreuse et hémorragique.

Graf compare ensuite la puissance anesthésiante du S.F. 147 avec celle de la novocaïne en pratiquant l'anesthésie régionale sur le nerf sciatique de la grenouille et en se servant du courant faradique pour ses déterminations.

Il conclut que le S.F. 147 agit plus puissamment que la novocaïne ; son action est plus rapide et dure plus longtemps. Dans l'anesthésie locale aussi, le S.F. 147 donne de meilleurs résultats que des solutions identiques de novocaïne.

En terminant son étude sur le S.F. 147, l'auteur décrit en quelques mots les phénomènes qui se passent chez un lapin venant de recevoir une dose mortelle : fortes convulsions, opisthotonos, salivation, puis spasmes de plus en plus faibles, bradycardie, myosis, respiration de plus en plus superficielle et mort.

La seconde étude : « Il nuovo anestetico S.F. 147, Ricerche sperimentali e contributo clinico », par Luigi Di Natale (Clinique chirurgicale de Turin, directeur prof. Donati), fut publiée le 18 août 1928.

Le Dr Luigi di Natale compare le pouvoir anesthésiant du S.F. 147 avec celui de la novocaïne, de la tutocaïne, et de la tropacocaïne, et conclut que l'action anesthésiante du S.F. 147 est supérieure aux anesthésiques mentionnés ci-dessus.

Le S.F. 147 serait, en outre, plus toxique que la novo-

caine, moins nocif que la tutocaine. Sa toxicité serait égale à celle de la tropacocaine.

Dans l'étude qui va suivre, nous tâcherons de compléter les recherches qui ont été faites, en nous servant des méthodes d'expérimentation usitées au laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève, — méthodes passablement différentes de celles usitées par nos prédécesseurs — et nous comparerons les résultats obtenus avec ceux qui ont été publiés.

Propriétés physiques.

Le S.F. 147, ou mieux, la Panthésine, est un sel se présentant sous forme d'une poudre blanchâtre, facilement soluble dans l'eau. La chaleur augmente sa solubilité, mais ne permet cependant pas d'obtenir des solutions stables d'une concentration dépassant 3,2 % (Graf). Les solutions sont stérilisables par la chaleur, incolores quand elles sont fraîches. Au bout d'un certain temps, elles deviennent jaunâtres, sans perdre toutefois leurs propriétés anesthésiantes.

Nous exposerons nos recherches dans l'ordre suivant :

- I. Effets généraux et toxicité.
 1. — Chez la grenouille.
 2. — Chez l'animal à sang chaud.
 3. — Accoutumance, accumulation.
- II. Effets cardiovasculaires et respiratoires.
- III. Effets sur le système nerveux.
 1. — Sur l'œil.
 2. — Sur les terminaisons nerveuses.
 3. — Effets des injections intrarachidiennes et intracérébrales.
- IV. Discussion.
- V. Conclusions.

I. EFFETS GÉNÉRAUX ET TOXICITÉ

1. CHEZ LA GRENOUILLE

Nous avons injecté la panthésine dans le sac lymphatique thoracique de grenouilles vertes, en variant le titre de la solution de 0,5 ‰ à 1 ‰. Une dose de 3 cg. par kilogramme ne produit aucun effet nuisible. En injectant 4 cg. par kg, dose active minima, on observe les phénomènes suivants : la grenouille garde son attitude normale ; la grandeur de ses pupilles ne varie pas, mais la respiration commence à se ralentir 4 à 5 minutes après l'injection. Placée délicatement sur le dos, elle n'essaye pas de reprendre sa position normale, mais si on lui pince les pattes, elle se retourne brusquement.

Nous n'avons remarqué aucune hyperexcitabilité, car la grenouille ne fait aucun mouvement quand on heurte violemment l'assiette sur laquelle elle se trouve.

Une demi-heure après l'injection, la grenouille paraît être revenue à son état normal ; elle respire régulièrement et elle saute spontanément hors de l'assiette.

Si nous injectons des doses de 5 à 25 cg. par kilogramme, doses élevées mais non mortelles, nous observons ce qui suit : quelques minutes après l'injection, — 2 à 4 minutes, suivant l'importance de la dose utilisée — la grenouille perd sa position normale et finit par s'affaisser complètement sur l'assiette ; ses pupilles deviennent de plus en plus petites ; sa respiration sus-hyoïdienne se ralentit fortement et finit par s'arrêter ; les réflexes disparaissent à leur tour. Nous ne sommes cependant qu'en présence d'une mort apparente, car, au microscope, on voit très nettement la circulation sanguine persister dans les membranes interdigitales. Cet état de flaccidité complète peut durer de une

à douze heures. Après cette période plus ou moins longue suivant la dose utilisée, les réflexes réapparaissent, bientôt suivis de la respiration sus-hyoïdienne et des mouvements spontanés.

La dose mortelle varie entre 25 et 30 cg. par kg. Immédiatement après l'injection, la grenouille saute de tous côtés, puis elle s'affaisse et s'immobilise ; les pupilles sont fortement rétrécies. La respiration sus-hyoïdienne s'arrête cinq minutes environ après l'injection, puis survient la suppression des réflexes. Les battements du cœur, bien visibles à travers la paroi thoracique, s'atténuent rapidement et deviennent imperceptibles. Seul l'examen au microscope des membranes interdigitales décèle la persistance de la circulation sanguine. Celle-ci se ralentit de plus en plus et la mort survient 1 h. $\frac{1}{2}$ à 3 heures après l'injection.

Nous allons maintenant comparer la dose mortelle de la panthésine avec celle des principaux anesthésiques locaux étudiés jusqu'à ce jour :

- 75 cg. pour la stovaïne ;
- 55-60 cg. pour la novocaïne ;
- 42-50 cg. pour la cocaïne ;
- 25 cg. pour l'alypine ;
- 25 cg. pour l'holocaïne ;
- 20-30 cg. pour la panthésine ;
- 20-25 cg. pour l'apothésine ;
- 10 cg. pour la diocaïne.

Pour la grenouille, la panthésine possède donc une toxicité supérieure à celle de la cocaïne, mais elle est deux fois moins toxique que la novocaïne.

Toxicité comparée d'après Gessner :

- 48 cg. pour la panthésine ;
- 100 cg. pour la novocaïne.

En résumé : chez la grenouille, la dose active minima

de notre anesthésique est de 4 cg. par kilog. A faible dose, la panthésine produit un ralentissement de la respiration ; à dose moyenne, — 10 à 15 cg. par kilog — elle produit un arrêt de la respiration sus-hyoïdienne, de la myosis, l'anesthésie de la cornée et la suppression des réflexes, phénomènes qui durent plus ou moins longtemps suivant la dose utilisée. Nous n'avons jamais observé de stade d'hyperexcitabilité, ni avant la période d'affaissement, ni au retour. La mort survient à la suite de l'arrêt du cœur, précédée par un stade de paralysie de tous les mouvements volontaires et réflexes.

Nous donnerons ci-dessous les procès-verbaux de quelques-unes de nos expériences les plus typiques.

EXPÉRIENCE I. — Grenouille verte, 22 gr.

1^{er} VI. 9 h. 27. — Injection dans le sac lymphatique thoracique d'une dose faible d'anesthésique, soit 0,17 cc. d'une solution à 0,5 0/0 = 4 cg. par kilog.

9 h. 32. — La grenouille reste immobile, en position normale. Elle respire plus lentement, mais elle ne se laisse pas mettre sur le dos.

9 h. 42. — Elle se laisse mettre sur le dos, mais elle se retourne brusquement quand on lui pince les pattes. Sa respiration est lente, régulière ; les pupilles sont normales.

9 h. 50. — Elle reste immobile quand on heurte l'assiette sur laquelle elle se trouve, mais elle ne se laisse plus mettre sur le dos.

10 h. — La grenouille saute spontanément hors de l'assiette sur laquelle on la place. Elle paraît complètement rétablie.

EXPÉRIENCE II. — Grenouille verte, 56 gr.

21 IV. 2 h. 43. — Injection dans le sac lymphatique thoracique d'une dose moyenne, soit 0,78 cc. d'une solution à 0,5 0/0 = 7 cg. par kilog.

2 h. 59. — Respiration très ralentie. La grenouille est affaissée, sans mouvement spontané, les jambes allongées. Les réflexes persistent.

3 h. — Les pupilles sont très rétrécies. La respiration sus-hyoïdienne s'arrête. Placée sur le dos, la grenouille n'essaie pas de se retourner.

3 h. 20. — Même état. Elle réagit encore au pincement des pattes.

4 h. 40. — La respiration sus-hyoïdienne s'est rétablie. Placée sur le dos, la grenouille se retourne péniblement.

5 h. — La grenouille paraît être revenue à son état normal.

EXPÉRIENCE III. — Grenouille verte, 65 gr.

23 IV. 10 h. 05. — Injection dans le sac lymphatique thoracique de 1,3 cc. d'une solution à 0,5 ‰ = 10 cg. par kg.

10 h. 07. — La grenouille s'affaisse sur l'assiette ; la respiration se ralentit ; les pupilles se rétrécissent. Placée sur le dos, elle n'essaie pas de se retourner.

10 h. 12. — Elle est étendue, immobile, les extrémités étendues. La respiration sus-hyoïdienne est arrêtée, mais l'animal réagit encore au pincement des pattes. Les réflexes cornéens persistent.

10 h. 35. — La grenouille est flasque ; elle ne réagit plus au pincement des pattes ; le réflexe cornéen est rétabli.

11 h. 05. — Les réflexes réapparaissent, mais la respiration est encore suspendue.

11 h. 45. — Faible respiration sus-hyoïdienne. Placée sur le dos, la grenouille essaie de se retourner, sans toutefois y parvenir.

11 h. 55. — Encore un peu molle, elle se retourne cependant facilement quand on la met sur le dos et elle réagit fortement au pincement des pattes.

14 h. — La grenouille est complètement rétablie.

EXPÉRIENCE IV. — Grenouille verte, 86 gr.

24 avril. 10 h. 55. — Injection dans le sac lymphatique thoracique de 3,44 cc. d'une solution à $0,50/0 = 20$ cg. par kg.

11 h. — La grenouille s'affaisse sur l'assiette, les pattes allongées. Les pupilles se rétrécissent fortement ; la respiration se ralentit. L'animal réagit encore à l'attouchement de la cornée et au pincement des pattes, mais non au pincement des flancs.

11 h. 05. — La respiration s'arrête ; les réflexes sont encore positifs.

11 h. 10. — Le pincement des pattes antérieures ne produit aucune réaction. Les mouvements réflexes des pattes postérieures sont conservés mais fortement atténués.

11 h. 18. — Tous les réflexes sont abolis. L'animal paraît mort, mais le cœur bat encore faiblement.

11 h. 45. — La circulation observée au microscope dans les membranes interdigitales est très ralentie. L'animal reste flasque.

18 h. — On retrouve la grenouille rétablie.

EXPÉRIENCE V. — Grenouille verte, 25 gr.

30 avril. 9 h. 40. — Injection dans le sac lymphatique thoracique d'une dose mortelle, soit 0,75 cc. d'une solution à $4/0 = 30$ cg. par kg.

9 h. 44 $\frac{1}{2}$. — La grenouille est affaissée sur l'assiette ; les pupilles sont fortement rétrécies et la respiration ralentie, mais elle réagit encore vigoureusement au pincement des pattes.

9 h. 47. — La respiration est supprimée et les réflexes sont abolis. L'animal est immobile, acceptant, sans aucune réaction, toutes les positions qu'on lui donne.

9 h. 50. — Les battements du cœur sont encore perceptibles à travers la paroi thoracique.

10 h. 15. — Aucun signe de vie. Seul l'examen au microscope des membranes interdigitales permet d'observer la persistance de la circulation sanguine.

10 h. 25. — La grenouille est trouvée morte.

Autopsie : Le cœur est arrêté en diastole. Nous ne trouvons aucun signe d'irritation aux endroits où portait l'injection.

2. CHEZ L'ANIMAL A SANG CHAUD.

a) *Injection hypodermique chez le cobaye.*

Nous avons toujours utilisé des solutions à 2⁰/₀. 2 à 5 cg. par kg. ne produisent qu'une élévation de température pouvant aller jusqu'à 1 degré. Des doses de 6 à 8 cg. par kg., doses actives mais non mortelles, produisent des phénomènes toujours identiques et très caractéristiques : 8 à 10 minutes après l'injection, l'animal est en proie à de fortes secousses de la tête et de l'avant-train, qui finissent par le faire tomber sur le flanc. Les secousses durent quelques secondes et sont suivies d'une période d'accalmie. A ce moment la tête est en opisthotonos, les pattes antérieures en extension forcée ; la respiration se ralentit et la température baisse légèrement. Après être resté 20 à 38 minutes sur le flanc, tantôt secoué par des accès convulsifs, tantôt calme, la tête rejetée en arrière, les pattes étendues, immobile ou, parfois, exécutant de rapides mouvements de course, l'animal se remet sur ses pattes antérieures et essaie de marcher en traînant son train postérieur encore parésié. Une heure après, tous les phénomènes d'intoxication ont disparu et l'animal paraît complètement rétabli.

Avec des doses submortelles — 9 à 10 cg. par kg. — quelques phénomènes viennent s'ajouter à ceux précédemment décrits : le cobaye salive, du mucus s'échappe de ses narines cyanosées et la respiration est haletante. Après avoir passé par la période des convulsions et des mouvements de course, une heure après l'injection, l'animal se

remet sur ses pattes et marche normalement, en proie à une espèce de délire manifesté par l'ardeur qu'il met à ronger tout ce qui se trouve à sa portée : linge, barreaux de la cage, etc. Cet état dure une demi-heure à trois-quarts d'heure, puis tout rentre dans l'ordre.

Quand la dose injectée est mortelle, la mort survient durant la période de convulsions, 6 à 20 minutes après l'injection. Dans nos expériences, assez nombreuses, cette dose a été de 11 cg. par kg.

Tableau de la dose mortelle des principaux anesthésiques locaux :

- 2,5 cg. pour la diocaïne ;
- 4,5 cg. pour la cocaïne ;
- 6 cg. pour l'alypine et l'holocaïne ;
- 11 cg. pour la stovaïne ;
- 11 cg. pour la panthésine ;
- 20 cg. pour l'anesthésine ;
- 35 à 40 cg. pour la novocaïne.

La lecture de ces doses nous indique que, pour le cobaye, la toxicité de la panthésine est la moitié environ de celle de la cocaïne, mais qu'elle est trois à quatre fois supérieure à celle de la novocaïne.

Toxicité comparée :

a) D'après Gessner :

Dose mortelle en cg. par kg., 9,3 cg. pour la panthésine ; 45 cg. pour la novocaïne.

b) D'après Rothlin :

Dose mortelle en cg. par kg., 15 cg. pour la panthésine ; 40 cg. pour la novocaïne.

En résumé : l'intoxication produit chez le cobaye de la parésie, des convulsions, de l'abaissement de la température, un ralentissement de la respiration et, finalement, la

mort par arrêt de la respiration. Quand la dose injectée est très forte, submortelle, la période convulsive est suivie d'un état de délire et de rongement.

Suivent quelques procès-verbaux.

EXPÉRIENCE VI. — Cobaye ♂, 540 gr.

3 mai. 10 h. 21. — Injection hypodermique de 1,62 cc. d'une solution à 2 ‰ = 6 cg. par kg. Température : 37,6°.

10 h. 30. — Le cobaye est tranquille, en attitude normale; la respiration se ralentit.

10 h. 31. — Convulsions commençant au niveau de la face, puis envahissant bientôt le corps entier. L'animal tombe sur le flanc, reste immobile, la tête rejetée en arrière, les pattes antérieures étendues.

10 h. 36. — Après une période d'accalmie, l'animal, sur le flanc, exécute de rapides mouvements de course. La tête est toujours en opisthotonos; les pattes antérieures sont étendues.

10 h. 45. — Quelques convulsions suivies d'une immobilité complète. Température : 36,4°.

10 h. 47. — Le train antérieur est plus ou moins rétabli, mais les pattes postérieures sont encore parésiées.

11 h. — La parésie du train postérieur a disparu; le cobaye se relève, reste en place, immobile, en position à peu près normale.

11 h. 20. — Le cobaye est tranquille, somnolent. Température : 36,4°.

11 h. 45. — Attitude normale. Température : 37,2°.

12 h. — Paraît complètement rétabli.

EXPÉRIENCE VII. — Cobaye ♀, 465 gr. Température : 37,5°.

25 avril. 11 h. 15. — Injection hypodermique de 2,32 cc. d'une solution à 2 ‰ = 10 cg. par kg.

11 h. 20. — Des convulsions généralisées font tomber

l'animal sur le flanc. La tête est en opisthotonos ; les pattes antérieures étendues.

11 h. 22. — Encore sur le flanc, immobile, il réagit faiblement au pincement des pattes. Le réflexe cornéen persiste.

11 h. 30. — L'animal se met sur ses pattes antérieures, l'arrière-train étant parésié ; il mâchonne constamment.

11 h. 40. — Température : 36,4°. Le cobaye marche avec difficulté, car le train postérieur est encore faible.

11 h. 50. — Même état.

14 h. — L'animal est revenu à son état normal. Température : 37°.

EXPÉRIENCE VIII. — Cobaye ♀, 410 gr. Température : 38,3°.

30 avril. 17 h. 57. — Injection hypodermique de 2,25 cc. d'une solution à 2 ‰ = 11 cg. par kg.

18 h. — Convulsions au niveau de la face, avec tendance à se généraliser à tout le corps.

18 h. 02. — Le cobaye tombe sur le flanc, la tête en opisthotonos, les pattes antérieures étendues, en proie à de violentes convulsions généralisées.

18 h. 05. — Secousses cloniques et toniques de la tête, accompagnées de continuel mouvements de course.

18 h. 07. — Les convulsions sont moins violentes ; la tête reste en opisthotonos.

18 h. 15. — Plus de mouvement de course, mais l'animal a des convulsions généralisées continuelles.

18 h. 17. — Quelques convulsions de la tête de plus en plus réduites, respiration dyspnéique.

18 h. 18. — Mort. Les muqueuses sont cyanosées.

Autopsie : Reins congestionnés.

EXPÉRIENCE IX. — Cobaye ♀, 505 gr.

30 avril. 16 h. — Injection hypodermique de 3,03 cc. d'une solution à 2 ‰ = 12 cg. par kg.

16 h. 02. — Le cobaye mâchonne, grimace.

16 h. 06. — Les convulsions généralisées et continues le font tomber sur le flanc.

16 h. 09. — Les convulsions continuent : la tête est en opisthotonos ; les pattes sont étendues.

16 h. 15. — Encore des convulsions, salivation abondante ; du mucus sort par les narines cyanosées ; respiration dyspnéique.

16 h. 20. — Mort.

Autopsie : Reins congestionnés. Dans les poumons, on remarque de petits foyers d'apoplexie.

b) *Injectons hypodermiques chez le lapin.*

Pour les expériences dont la relation va suivre, nous avons toujours utilisé des solutions à 2⁰/₀. Dix minutes après une injection de 5 cg. par kg., l'animal a, pendant 30 secondes environ, de violentes convulsions localisées à la tête et au thorax, mais il reste, néanmoins, debout avec tendance à la rétropulsion.

Cette phase convulsive est suivie d'une période de repos pendant laquelle l'animal accuse de la parésie musculaire. Ses pattes antérieures glissent en avant, en s'écartant, de sorte que tout son corps repose sur le sol. Quelques instants après, le lapin tombe sur le flanc, les quatre pattes en extension, la tête en opisthotonos. La respiration est haletante. De temps en temps, on observe des mouvements de course, surtout localisés aux pattes antérieures.

L'animal reste sur le flanc pendant 10 minutes environ, immobile, la tête légèrement rejetée en arrière. Il se dresse ensuite sur ses pattes antérieures, le train postérieur restant encore parésié pendant quelques minutes. Puis, il reprend plus ou moins rapidement son attitude habituelle, respire plus aisément, et, au bout de peu de temps, il paraît être revenu à l'état normal.

Avec des doses un peu plus fortes, 6 à 15 cg. par kg.,

nous observons des phénomènes absolument identiques, mais d'une plus longue durée.

Une injection de 17 cg. par kg., dose submortelle, produit des effets un peu différents. Au tableau précédemment décrit, il faut ajouter les phénomènes suivants : pendant la période des convulsions, le lapin a de l'exophtalmie ; il salive abondamment et manifeste un violent délire en mordillant continuellement tout ce qui se trouve à sa portée.

Une heure et demie après l'injection, le lapin se remet sur ses jambes. Tous les phénomènes d'intoxication ont disparu, sauf le délire qui diminue progressivement.

20 cg. par kg. injectés sous la peau représentent la dose mortelle. La mort survient pendant la période des convulsions.

Tableau de la dose mortelle des différents anesthésiques locaux :

- 1,5 cg. par kg. pour la diocaïne ;
- 3,5-4 cg. par kg. pour l'holocaïne ;
- 5-10 cg. par kg. pour la cocaïne ;
- 5-7 cg. par kg. pour l'alypine ;
- 15-18 cg. par kg. pour la stovaïne et l'apothésine ;
- 20 cg. par kg. pour la panthésine ;
- 35-40 cg. par kg. pour la novocaïne.

La toxicité de la panthésine est donc, pour le lapin, entre le quart et la moitié de celle de la cocaïne et environ le double de celle de la novocaïne.

Ici, nos résultats diffèrent aussi un peu de ceux du Dr Rothlin, pour qui la dose mortelle serait de 24 cg. par kg., mais la différence n'est pas grande et peut s'expliquer facilement par les erreurs inhérentes à l'expérimentation, tant que l'on ne peut sacrifier de très nombreux animaux.

Suivent quelques procès-verbaux, choisis parmi les plus typiques :

EXPÉRIENCE X. — Lapin ♀, 2,300 gr.

16 mai. 18 h. 15. — Injection hypodermique de 8 cc. d'une solution à 2 0/0 = 7 cg. par kg.

18 h. 25. — Le lapin très calme, immobile, ne manifeste rien d'anormal.

18 h. 30. — Subitement, on voit apparaître quelques convulsions localisées à la tête, suivies de calme.

18 h. 32. — L'animal manifeste une certaine inquiétude, s'avance, puis s'arrête; ses pattes antérieures glissent en avant en s'écartant; sa tête finit par reposer sur le plancher, entre ses pattes.

18 h. 33. — Le lapin roule sur le flanc; ses quatre pattes sont animées de mouvements de course. Sa tête est en opisthotonos, la respiration très rapide.

18 h. 37. — Encore étendu sur le flanc, les pattes étendues, la tête renversée. Parfois, il mâchonne.

18 h. 46. — Mouvements de course alternant avec périodes de repos. Les pattes sont encore raides, la tête en extension forcée.

18 h. 51. — Encore sur le flanc; les pattes antérieures sont moins raides; la tête est inclinée en avant.

19 h. — Le lapin se remet sur le ventre, reste immobile, le menton reposant sur le plancher.

19 h. 06. — Il reprend sa position plus ou moins normale; reste immobile.

19 h. 25. — L'animal se promène dans sa cage, mais il est encore déprimé.

EXPÉRIENCE XI. — Lapin ♀, 2,180 gr.

9 mai. 16 h. 56. — Injection hypodermique de 18,5 cc. d'une solution à 2 0/0 = 17 cg. par kg.

17 h. 01. — Le lapin a quelques convulsions faciales, mais il garde son attitude normale.

17 h. 02. — Ses jambes ne le supportent plus ; il s'affaisse sur le ventre, la tête reposant sur le plancher, immobile.

17 h. 03. — Tombe sur le flanc, les pattes étendues et raides, la tête renversée, sans présenter de mouvements, ni de tremblements.

17 h. 09. — Secousses généralisées par intermittence ; quelques mouvements de course ; mâchonnement continu, salivation abondante.

17 h. 12. — Petites secousses localisées, surtout au train antérieur.

17 h. 17. — Petites secousses localisées à la tête et au train antérieur, suivies d'accalmie de 3 à 4 secondes, puis de secousses et ainsi de suite. La salivation est très abondante. Un peu d'exophtalmie.

17 h. 30. — Les secousses ont disparu, mais la salivation continue.

17 h. 45. — L'animal essaie de se lever sans toutefois y parvenir. Une forte salivation persiste.

17 h. 50. — Il mordille continuellement le linge sur lequel il est couché.

18 h. 05. — Rongement continu. L'animal essaie à plusieurs reprises de se remettre sur les pattes, mais en vain.

18 h. 15. — Plus de salivation. L'animal continue à mordiller tout ce qui est à sa portée.

18 h. 25. — Encore sur le flanc, les jambes immobiles. Il mordille encore son linge.

18 h. 40. — Il se lève, reprend sa position plus ou moins normale et continue à mordiller le linge qui se trouve dans sa cage.

18 h. 45. — Il cesse de mordiller ; il reste immobile, en position à peu près normale. Bientôt après, il paraît avoir retrouvé son attitude habituelle.

EXPÉRIENCE XII. — Lapin ♀, 2.350 gr.

9 mai. 16 h. 03. — Injection hypodermique de 23.5 cc. d'une solution à 2 ‰ = 20 cg. par kg.

16 h. 08. — Après cinq minutes de latence, on voit survenir de violentes convulsions localisées surtout au train antérieur. Le lapin tombe sur le flanc, la tête en opisthotonos, les quatre pattes étendues.

16 h. 13. — Les convulsions généralisées persistent. Forte salivation, respiration dyspnéique, muqueuses cyanosées.

16 h. 19. — Mouvements respiratoires de plus en plus espacés. Les convulsions s'atténuent, disparaissent : l'animal meurt.

Autopsie : Rien à signaler.

3. ACCOUTUMANCE. — ACCUMULATION.

Quoique la clinique et l'expérimentation ne soient pas toujours d'accord au point de vue de l'accoutumance et de l'accumulation, l'homme ne se comportant pas nécessairement comme nos animaux de laboratoire, il est pourtant intéressant de faire des recherches à cet égard. Nous avons injecté journellement, au même animal, une dose moyenne d'anesthésique pendant deux ou trois semaines.

Chez la grenouille, la panthésine ne produit aucune accoutumance, mais donne lieu à un peu d'accumulation. Chez le cobaye et le lapin par contre, nous avons pu observer des phénomènes nets d'accumulation. Voici les procès-verbaux de nos expériences les plus typiques.

a) *Grenouilles.*

EXPÉRIENCE I. — Grenouille verte, 30 gr.

Cette grenouille a reçu, en 23 jours, dans le sac lymphatique thoracique, 17 injections de 8 cg. par kg. chacune, d'une solution à 0,5 ‰ — un peu moins que le tiers de la dose mortelle — et une injection de 32 cg. par kg. d'une solution à 2 ‰.

Nous ne donnerons que le résumé de ces observations :

Dates	Injection	Cg. par kg.	Effet			
30 avril	1 ^{re}	8 cg.	Demeure affaissée pendant 1 h. 45.			
1 ^{er} mai	2 ^{me}	8	»	»	»	1 h. 44.
2 »	3	8	»	»	»	1 h. 15.
3 »	4	8	»	»	»	1 h. 15.
5 »	5	8	»	»	»	1 h. 30.
7 »	6	8	»	»	»	1 h. 45.
8 »	7	8	»	»	pas observée.	
9 »	8	8	»	»	»	1 h. 40.
10 »	9	8	»	»	pas observée.	
11 »	10	8	»	»	»	1 h. 38.
12 »	11	8	»	»	»	1 h. 45.
14 »	12	8	»	»	»	1 h. 30.
15 »	13	8	»	»	pas observée.	
16 »	14	8	»	»	»	1 h. 44.
18 »	15	8	»	»	pas observée.	
19 »	16	8	»	»	»	1 h. 50.
21 »	17	8	»	»	»	1 h. 50.
22 »	18	32 cg. d'une solution à 2 0/0. Mort.				

EXPÉRIENCE. II. — Grenouille verte, 70 gr.

Cette grenouille ayant reçu, en 22 jours, dans le sac lymphatique thoracique, 18 injections de 12 cg. par kg. d'une solution à 0,5 0/0 — un peu plus du tiers de la dose mortelle — nous a donné des résultats à peu près identiques. Après la dixième injection cependant, au lieu de se rétablir en deux heures, elle mettait 2 heures 30 minutes pour revenir à l'état normal.

D'autres expériences faites avec des doses moyennes — 10 à 12 cg. par kg. d'une solution à 0,5 0/0 — n'ont pas concordé avec les expériences précédentes. Les grenouilles sont mortes après 2 à 7 injections.

Nous pouvons donc conclure que, chez la grenouille, la panthésine ne produit aucune accoutumance, mais elle donne lieu à des phénomènes d'accumulation chez certains sujets et non chez d'autres.

b) *Cobayes.*

EXPÉRIENCE I. — Cobaye 665 gr.

Ce cobaye a reçu en 13 jours 18 injections hypodermiques d'une solution à 2 ⁰/₀. Les trois premières furent de 2 cg. par kg. chacune, les suivantes de 6 cg. par kg. chacune.

Rappelons que la dose mortelle, pour le cobaye, est de 11 cg. par kg. Dans cette expérience, l'animal a donc reçu d'abord le sixième, ensuite la moitié de la dose mortelle.

Voici le résumé de ces observations :

Dates	Injection	Cg. par kg.	Effet
21 mai	1 ^{re}	2	Aucun.
22 »	2	2	»
23 »	3	2	»
24 »	4	6	Il mâchonne.
25 »	5	6	Aucun.
26 »	6	6	»
27 »	7	6	Il mâchonne pendant 20 minutes.
28 »	8	6	Aucun.
29 »	9	6	Il mâchonne.
30 »	10	6	Etendu sur le flanc pendant 15 minutes.
31 »	11	6	Aucun.
1 juin	12	6	»
2 »	13	6	»
3 »	14	6	»
4 »	15	6	Convulsions ; sur le flanc 40 minutes.
5 »	16	6	Aucun.
6 »	17	6	»
7 »	18	6	Tombe sur le flanc ; violentes convulsions alternant avec des mouvements de course. Mort 11 minutes après l'injection.

Nous pouvons conclure de cette expérience que la panthésine produit un peu d'accoutumance chez le cobaye. En effet, si à un cobaye ayant reçu quelques injections de 2 cg. par kg. — doses inactives —, nous injectons des doses de 6 cg. par

kg., ces doses ne produisent qu'un léger délire, alors que, faites à un cobaye neuf, elles provoquent de fortes convulsions.

Autopsie : Capsules surrénales énormes. Néphrose. Foie granuleux. Foyers hémorragiques dans les poumons. Noyaux pneumoniques.

EXPÉRIENCE II. — Cobaye 500 gr.

Ce cobaye a reçu en 17 jours, 17 injections hypodermiques d'une solution à 2 0/0, toutes de 7 cg. par kg., — un peu plus de la demi-dose mortelle — sauf les trois premières qui ne furent que de 6 cg. par kg.

Dates	Injection	Cg. par kg.	Effet
21 mai	1 ^{re}	6	Convulsions pendant 2 minutes suivies de délire pendant une heure.
22 »	2	6	Un peu de délire.
23 »	3	6	Délire pendant 1/2 heure.
24 »	4	7	Convulsions pendant 1/2 heure.
25 »	5	7	» » »
26 »	6	7	Pas observé.
27 »	7	7	Convulsions pendant 20 minutes.
28 »	8	7	» » »
29 »	9	7	Convulsions pendant 1 heure.
30 »	10	7	Etat convulsif pendant 20 minutes.
31 »	11	7	Etat convulsif pendant 1/2 heure.
1 juin	12	7	Etat subconvulsif pendant 1/2 heure.
2 »	13	7	» » »
3 »	14	7	» » »
4 »	15	7	Etat subconvulsif pendant 40 min.
5 »	16	7	» » »
6 »	17	7	Mort le lendemain de l'injection.

Autopsie : Rein gauche très congestionné. Quelques abcès sous-cutanés.

Dans cette expérience, nous n'avons remarqué aucun signe d'accoutumance ; par contre, nous sommes en présence d'un phénomène d'accumulation, car l'animal a succombé finale-

ment à une dose dépassant à peine la moitié de la dose mortelle, sans que la durée de l'état convulsif ait été réellement prolongé au cours des injections.

c) *Lapins.*

Lapin, 2,000 gr.

Ce lapin a reçu, en 4 jours, 4 injections de 7 cg. par kg. chacune, soit un tiers de la dose mortelle. Après la quatrième injection, l'animal est mort. Dans ce cas, nous avons à faire à un fait net d'accumulation. L'examen de l'urine n'a décelé aucune trace d'albumine, ni de sucre. A l'autopsie, nous n'avons rien remarqué d'anormal, sauf quelques déchirures musculaires récentes occasionnées par les convulsions.

Une seconde expérience sur le lapin nous a donné des résultats tout à fait identiques.

II. EFFETS CARDIOVASCULAIRES ET RESPIRATOIRES

Nous avons étudié l'effet cardiovasculaire et respiratoire de la panthésine à l'aide du kymographe de Ludwig. L'animal a été trachéotomisé et mis en rapport avec l'appareil enregistreur par l'artère carotide. Nous avons injecté les solutions dans l'artère fémorale droite, mise à nu au niveau du triangle de Scarpa.

EXPÉRIENCE I. — Lapin, 2,500 gr.

Injectons intraartérielles de doses fractionnées d'anesthésique (solutions à 2 0/100 dans NaCl à 8 0/100).

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
3 h. 40				Mis au kymographe. Polypnée.
41	100	222	>300	Pression légèrement ondulante.
42	98			
43	100	222	>300	1 ^{re} inject., 2,5 cc. = 2 mg. p. kg.
44	100			Légère agitation pendant 10 sec.
45	100	222	+300	2 ^{me} injection, 2,5 cc. = 2 mg. par kg. = 4 mg. par kg. au total.
46	98	222	270	Se débat un peu ; pression $\pm$ 108 temporairement.
48	96	222	$\pm$ 230	3 ^{me} injection, 5 cc. = 4 mg. par kg. = 8 mg. par kg. au total.
	94			
	100			
49	96	222		
50	98	222	170	
51	98	222	145	4 ^{me} injection, 5 cc. = 4 mg. par kg. = 12 mg. par kg. au total.
	93			Lapin très calme.
	100			

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
3 h. 52	101	240	120	
53	102	240	100	
54	100			5 ^{me} injection, 5 cc. = 4 mg. par kg. = 16 mg. par kg. au total. Lapin calme ; réflexe patell. + réflexe cornéen +.
55	98	240	102	
56	100	252	96	
57	100	252	96	6 ^{me} injection, 5 cc. = 4 mg. par kg. = 20 mg. par kg. au total. Quelques mouvements de défense.
58	100	246	102	
59	98	246	90	7 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 28 mg. par kg. au total. Agitation à plusieurs reprises.
4 h.	98	246	86	
01	98	246	78	8 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 36 mg. par kg. au total. Petites secousses généralisées ; convulsions faciales.
02	124	252	216	
03	118	252	234	9 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 44 mg. par kg. au total. Petites secousses de la face et des quatre membres.
04	90	236	±164	
05	104	240	160	
06	112	216	138	10 ^{me} injection, 5 cc. = 4 mg. par kg. = 48 mg. par kg. au total. Secousses plus isolées.
07	86	300	126	
08	95	±300	108	
09	95	±300	108	11 ^{me} injection, 5 cc. = 4 mg. par kg. = 52 mg. par kg. au total.
10	98	+300	108	
11	96	±300	120	
12	96	±300	114	12 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 60 mg. par kg. au total. Petites secousses faciales ; les membres restent tranquilles.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4 h. 13	78	300	114
14	80	326	120
15	88	326	120
13 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 68 mg. par kg. au total. A chaque instant, petites secousses dans les quatre membres.			
16	62	264	126
17	102	264	126
18	112	264	150
19	112	264	150
14 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 76 mg. par kg. au total.			
20			150
21	112	264	150
22	114	264	150
15 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 84 mg. par kg. au total. Les convulsions faciales continuent; salivation intense.			
23	82	268	140
24	102	276	138
25	104	270	126
16 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 92 mg. par kg. au total. Petites convulsions faciales, thoraciques. Membres tranquilles. Lar- molement, salivation, réflexe pa- tellaire positif.			
26	88	270	138
27	88	270	138
28	96	270	138
17 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 100 mg. par kg. au total.			
29	52		135
30	71	258	132
31	82	252	132
32	88	250	132
18 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 108 mg. par kg. au total. Yeux exorbitants. Convulse.			
33	70	250	132
34	70	250	132
35	82	252	126
19 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 116 mg. par kg. au total.			

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4 h. 36	80	168	130
37	70		120
38	70	228	132 20 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 124 mg. par kg. au total. Respiration spasmodique, exclusi- vement thoracique.
39	70	(162)	121
40	72		126
41	77	234	126 21 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 132 mg. par kg. au total.
42	54	(180)	126
43	72	228	126
44	76	228	124 22 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 140 mg. par kg. au total.
45	54	(150)	120
46	64	222	120
47	67	222	126 23 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 148 mg. par kg. au total.
48	50	(114)	126
49	67	210	126
50	67	210	126 24 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 164 mg. par kg. au total.
53	48	(132)	120
54	54	216	114
55	58	216	112
56	64	216	108
57	64	216	132
58	94	216	138 26 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 172 mg. par kg. au total. Petites secousses continuelles. Les réflexes persistent, très atténués.
59	64	216	120
5 h.	72	216	114
01	72	216	114 27 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 180 mg. par kg. au total.
02	70		112
03	67	216	108
04	67	216	108 28 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 188 mg. par kg. au total. Petites secousses.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
5 h. 05	44	(90)	188
06	60	198	108
07	66	198	102 29 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 196 mg. par kg. au total. Arrêt de la respiration spontanée.
08	38		0 On fait fonctionner la respiration artificielle.
09	50	168	R.A.
10	64	180	R.A.
11	64	204	R.A. Nous avons arrêté la respiration artificielle pendant une minute. Pas trace de respiration spontanée.
12	64	204	R.A.
13	80	204	R.A.
14	83	204	R.A.
15	72	204	R.A. 30 ^{me} injection, 20 cc. = 16 mg. par kg. = 212 mg. par kg. au total. De temps en temps une légère secousse, puis flaccidité.
16	62	204	R.A.
17	65	204	R.A.
18	72	204	R.A. 31 ^{me} injection, 20 cc. = 16 mg. par kg. = 228 mg. par kg. au total.
19	48	198	R.A.
20	55	198	R.A.
21	58	198	R.A.
22	63	198	R.A. 32 ^{me} injection, 10 cc. = 8 mg. par kg. = 236 mg. par kg. au total.
23	60	198	R.A.
24	64	198	R.A.
25	67	198	R.A.
26	72	198	R.A.
27	76	198	R.A. 33 ^{me} injection, 20 cc. = 16 mg. par kg. = 252 mg. par kg. au total. Réflexe oculaire positif. Réflexes patellaires négatifs.
29	64	198	R.A.
30	70	198	R.A.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
5 h. 31	72	192	R.A.
32	76	192	R.A.
33	78	192	R.A. 34 ^{me} injection, 30 cc. = 24 mg. par kg. = 276 mg. par kg. au total.
34	46	(150)	R.A.
35	45	180	R.A.
36	52	180	R.A.
37	56	180	R.A.
38	60	180	R.A. 35 ^{me} injection, 30 cc. = 24 mg. par kg. = 310 mg. par kg. au total.
39	44		R.A.
40	48	78	R.A.
41	54	78	R.A.
42	54	78	R.A.
43	54	78	R.A.
44	56	78	R.A.
45	60	78	R.A.
46	62	78	R.A. 36 ^{me} injection, 40 cc. = 32 mg. par kg. = 342 mg. par kg. au total.
47	60	78	R.A.
48	44	78	R.A.
49	42	78	R.A.
50	42	90	R.A.
51	42	84	R.A.
52	48	84	— Arrêt de la respiration artificielle.
53	39	132	Pas trace de mouvements respiratoires spontanés.
54	34	126	Pas de convulsion.
55	24	116	
56	0	0	Mort.

Autopsie : Rien à signaler.

Dans cette expérience, le lapin a présenté une pression assez régulière de 100 mm. environ. Il est d'abord polypnéique et son poulx bat 222 fois à la minute. Après chaque injection, la pression baisse légèrement pour atteindre,

bientôt après, la pression initiale. Après avoir injecté 16 mg. par kg. en 15 minutes, nous n'observons qu'une légère accélération du pouls sans fléchissement de la pression. 36 mg. par kg., injectés en 29 minutes, provoquent quelques secousses : l'accélération du pouls se maintient et la respiration, qui s'était ralentie, redevient plus rapide. Après avoir reçu 100 mg. par kg., en 48 minutes, le lapin présente des convulsions de plus en plus fortes ; la pression baisse à 70 — 80 mm. et le pouls s'accélère encore. La respiration devient très fréquente. — 196 mg. par kg., injectés en 85 minutes, provoquent l'arrêt de la respiration. A ce moment, la pression n'est plus que de 40 mm. On met la respiration artificielle qui fait remonter la pression à + 80 mm., donc à $\frac{4}{5}$ de la valeur initiale, mais la tendance générale est à la baisse.

Nous continuons à injecter des doses fractionnées qui provoquent une baisse continue de la pression. — 212 mg. par kg. injectés en 95 minutes provoquent la paralysie musculaire. — 342 mg. par kg. abaissent la pression à + 50 mm., c'est-à-dire à la moitié de la dose initiale.

Une dose double de celle qui tue la respiration n'a donc pas arrêté le cœur, mais provoqué une forte chute de la pression. Finalement, nous suspendons la respiration artificielle et l'animal complètement paralysé meurt par asphyxie.

EXPÉRIENCE II. — Lapin, 2,200 gr.

Injectons intraartérielles de doses fractionnées de panthé-sine à 0,5 0/0 et à 1 0/0, dans NaCl à 6 0/00.

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
3 h. 28	117	240	132	Mis au kymographe.
29	121	240	132	
30	116	270	132	
31	118	258	126	

Heure	Pression	Puls.	Respir.
3 h. 32	116	258	126 1 ^{re} injection, 2,2 cc. à 0,5 % = 1/2 cg. par kg.
33	116	258	262
34	116	258	138
35	116	258	126 2 ^{me} injection, 2,2 cc. à 0,5 % = 1/2 cg. par kg. = 1 cg. par kg. au total.
36	116	240	108
37	116	236	108
38	125	216	84 3 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 % = 1 cg. par kg. = 2 cg. par kg. au total.
39	124	222	102
40	124	222	108 4 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 % = 1 cg. par kg. = 3 cg. par kg. au total. Petites convulsions faciales. Pattes postérieures un peu raides. Polyp- née ; réflexe oculaire positif.
41	120	252	186
42	120	270	186 5 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 % = 1 cg. par kg. = 4 cg. par kg. au total. Petites secousses continues. Sali- vation.
43	512	252	210
44	112	252	210
45	114	252	204 6 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 % = 1 cg. par kg. = 5 cg. par kg. au total. Petites secousses aux pattes antérieures et postérieures. Rai- deur des pattes postérieures. Pu- pilles en myosis. Réflexe oculaire positif. Salivation intense.
46	82	240	Invisible Respiration presque nulle. La pression baisse.
47	70	280	R.A. On fait fonctionner la respiration artificielle.
48	90	276	R.A.
49	112	276	— Arrêt de la respiration artificielle. La respiration spontanée ne se ré- tablit pas.

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
3 h. 50	125	240	0	
51	126	240	0	7 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 0/0 = 1 cg. par kg. = 6 cg. par kg. au total. Mouvements spasmodiques continus. Pas de respiration spontanée. Hématose plus ou moins entretenue par des secousses musculaires incessantes.
52	90	240	R.A.	On rétablit la respir. artificielle.
53	90	240	R.A.	
54	112	240	R.A.	Les secousses continuent.
	125			Faradis. pneumog. dr. pres. 125.
	70			Faradis. pneumog. g. press. 70.
55	107	240	R.A.	Le X droit n'agit plus sur le cœur, tandis que le X gauche a encore une légère influence sur cet organe.
56	109	240	R.A.	8 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 0/0 = 1 cg. par kg. = 7 cg. par kg. au total.
57	90	240	R.A.	
58	100	246	Arrêt de R.A.	Raideur des jambes ; réflexes très vifs ; secousses ; ébauches de mouvements respiratoires entre les secousses.
59	84	246	—	9 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 0/0 = 1 cg. par kg. = 8 cg. par kg. au total. Traces de mouvements respiratoires spontanés.
4 h.	85	246	R.A.	
01	62	238	R.A.	10 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 0/0 = 1 cg. par kg. = 9 cg. par kg. au total. Réflexes cornéens parfaits. Secousses continues.
02	84	238	R.A.	11 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 0/0 = 1 cg. par kg. = 10 cg. par kg. au total. Les jambes postérieures ne sont plus raides. Secousses aux pattes antérieures.
03	68	204	R.A.	
04	74	204	R.A.	

Heure	Pression	Puls.	Respir.	
4 h. 05	60	192	R.A.	12 ^{me} injection, 4,4 cc. à 0,5 % = 1 cg. par kg. = 11 cg. par kg. au total. Les réflexes patellaires sont diminués. Myosis moins prononcé. Salivation intense.
06	69	192	R.A.	
07	76	192	R.A.	13 ^{me} injection, 2,2 cc. à 1 % = 1 cg. par kg. = 12 cg. par kg. au total.
08	72	192	R.A.	Faradis. du pneumog. gauche. Aucun effet sur la pression et sur la rapidité du cœur.
09	78	192	R.A.	
10	88	192	R.A.	Faradis. du X droit. La pression monte légèrement. Faradis. des 2 X. La pression monte légèrement.
11	92	192	R.A.	14 ^{me} injection, 2,2 cc. à 1 % = 1 cg. par kg. = 13 cg. par kg. au total. Les secousses continuent. Réflexe patellaire positif. Larmoie-ment; les pupilles commencent à se dilater.
12	70	192	Arrêt de R.A.	
13	74	--	0	
14	60	192	R.A.	
15	70	192	R.A.	15 ^{me} injection, 2,2 cc. à 1 % = 2 cg. par kg. = 14 cg. par kg. au total.
16	68	192	R.A.	
17	70	192	R.A.	16 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 % = 2 cg. par kg. = 16 cg. par kg. au total.
18	40	180	R.A.	Petites secousses presque exclusivement localisées au train antérieur. Réflexe patell. très atténué.
19	46	180	R.A.	
20	54	168	R.A.	17 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 % = 2 cg. par kg. = 18 cg. par kg. au total.
21	38	168	R.A.	
22	40	168	R.A.	

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4 h. 23	42	156	R.A.
24	46	156	R.A. 18 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 20 cg. par kg. au total.
25	32	144	R.A. L'animal est flasque.
26	32	144	R.A.
27	42	144	R.A.
28	42	144	R.A. 19 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 22 cg. par kg. au total. Les secousses ont disparu. Réflexe patell. 0. Réflexe cornéen 0.
29	38	144	R.A.
30	37	144	R.A.
31	30	144	R.A.
32	36	144	R.A.
32 1/2			Injection de 2 gouttes de solution de chlorhydrate d'adrénaline à 1 0/00 (dans 1 cc. d'eau salée).
33	156	180	R.A. Effet sur la pression très marqué.
34	159	180	R.A. Aucun effet sur le pneumogastrique (pas de ralentissement du pouls), mais effet sur le sympathique (accélération).
35	140	180	R.A.
36	130	180	R.A.
37	121	168	R.A. 20 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 24 cg. par kg. au total.
38	56	144	R.A. L'animal est inerte; les réflexes restent abolis.
39	60	144	R.A.
40	60	144	R.A. 21 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 26 cg. par kg. au total.
41	48	120	R.A. 22 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 28 cg. par kg. au total.
42	52	120	R.A. 2 gouttes d'adrénaline à 1 0/00 puis 1 goutte d'adrénal. à 1 0/00. Effet un peu moins fort sur la pression et sur le nombre des pulsat.

Heure	Pression	Puls.	Respir.
4 h. 43	123	168	R.A.
44	120	156	R.A.
45	117	156	R.A. 23 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 30 cg. par kg. au total.
46	65	132	R.A.
47	64	120	R.A.
48	64	120	R.A. 24 ^{me} injection, 4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 32 cg. par kg. au total.
49	48	120	R.A. 25 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 34 cg. par kg. au total.
50	46	120	R.A.
51	46	108	R.A.
52	42	96	R.A. 26 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 36 cg. par kg. au total. 27 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 38 cg. par kg. au total. 28 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 40 cg. par kg. au total.
53	38	84	R.A. 2 1/2 gouttes d'adrénaline à 1 0/00. Effet un peu lent à venir mais très marqué.
54	60	72	R.A.
55	88	120	R.A.
56	122	120	R.A. 29 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 42 cg. par kg. au total. R.A. 30 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 44 cg. par kg. au total. R.A. 31 ^{me} injection, 4,4 cc. à 1 0/0 = 2 cg. par kg. = 46 cg. par kg. au total.
57	18	—	R.A. Arrêt du cœur. L'injection de 2 gouttes d'adréna- naline à 1 0/00, le massage du cœur n'ont plus aucune action.

Autopsie : Rien à signaler.

Dans cette expérience, nous avons vu se reproduire à peu près les mêmes phénomènes que précédemment. La pression baisse légèrement après chaque injection pour remonter aussitôt en dépassant la hauteur primitive.

40 mg. par kg. injectés en 14 minutes ne produisent que quelques convulsions. Après injection de 50 mg. par kg. en 17 minutes, la respiration s'arrête.

En continuant à injecter des doses fractionnées, après avoir naturellement mis en action la respiration artificielle, les convulsions s'accroissent. La pression baisse progressivement, accompagnée d'un ralentissement continu des pulsations. Ainsi, après avoir injecté 400 mg. par kg. en 80 minutes, la pression n'est plus qu'à 30 % de la hauteur initiale. Mais à ce moment, le cœur est encore capable de fournir un effort très grand car, sous l'influence de l'adrénaline, il fait monter la pression au-dessus de la normale. Il ne s'est arrêté qu'après une injection de 460 mg. par kg. en 85 minutes — soit 9 fois la dose qui arrête la respiration.

Dans une troisième expérience faite dans les mêmes conditions, nous avons observé les mêmes phénomènes que précédemment.

Les premières secousses se sont produites après l'injection de 40 mg. par kg. d'une solution de 0,5 % en 15 minutes.

208 mg. par kg. injectés en 75 minutes, en injections également espacées, ont provoqué l'arrêt définitif de la respiration spontanée. Après avoir injecté 256 mg. par kg. en 95 minutes, tout l'appareil vasculaire était en bon état. Nous avons tué l'animal avec de la teinture de strophantus.

Résumé de l'action des injections répétées de doses fractionnées :

Début des secousses :

Exp. I. 36 mg. par kg. injectés en 29 minutes.

Exp. II. 30 mg. par kg. injectés en 8 minutes.

Exp. III. 40 mg. par kg. injectés en 15 minutes.

Arrêt de la respiration :

Exp. I. 196 mg. par kg. injectés en 85 minutes.

Exp. II. 208 mg. par kg. injectés en 75 minutes.

Pression immédiatement avant l'arrêt de la respiration :

Exp. I. La moitié de la valeur initiale.

Exp. II. Les deux tiers de la valeur initiale.

Arrêt du cœur :

Exp. I. Une dose double de celle qui arrête la respiration (196 mg.) ne tue pas le cœur. L'animal est mort asphyxié par l'arrêt de la respiration artificielle.

Exp. II. 460 mg. par kg. injectés en 85 minutes.

Exp. III. Tué par de la teinture de strophantus, 256 mg. par kg. ayant peu influencé l'appareil cardio-vasculaire.

Résumé de l'action des injections de doses *massives* :

Une première injection massive de 50 mg. par kg. produit une augmentation temporaire de la pression et un ralentissement du pouls.

Une deuxième injection de 50 mg. par kg. arrête le cœur et la respiration. Le massage du cœur et l'injection intraartérielle d'adrénaline rétablissent la fonction cardiaque mais non pas la fonction respiratoire. Celle-ci peut-être réveillée par une injection de lobéline.

Une dernière injection de 20 mg. par kg. d'anesthésique arrête très rapidement la respiration et, consécutivement, le cœur.

L'injection d'adrénaline combinée au massage du thorax rétablit encore une fois la fonction cardiaque, mais ne fait pas revenir la respiration spontanée.

Résumé de l'action cardiovasculaire et respiratoire de la panthésine :

Les injections de doses fractionnées de panthésine influencent très rapidement le cœur, mais il nous a fallu jusqu'à neuf fois la dose qui arrête la respiration, pour faire cesser la fonction cardiaque. Tant que les doses ne sont pas excessives, l'anesthésique dilate les vaisseaux, probablement par action centrale, mais les vasomoteurs périphériques restent intacts.

Si les effets des injections d'adrénaline, faites successivement, vont en diminuant, il faut attribuer ce fait en grande partie à l'affaiblissement progressif du cœur. La panthésine possède donc une action cardioplégique, mais elle ne devient nette qu'à forte dose.

Les injections de doses massives paraissent atteindre simultanément le cœur et la respiration, mais, tandis que la fonction cardiaque peut être rétablie tant que la dose injectée n'a pas été excessive, la respiration reste compromise irrémédiablement.

III. EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX

A. SUR LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

1. *Sur l'œil.*

Pour étudier l'action de la panthésine sur l'œil, nous nous sommes servi du lapin. Après lui avoir coupé les cils le plus près possible du rebord palpébral, afin de ne pas provoquer, par leur intermédiaire, le réflexe oculo-palpébral, nous avons déterminé chez chaque individu le degré de sensibilité de la cornée au moyen d'un poil fixé à un bâtonnet.

Nous avons ainsi observé que deux ou trois attouchements se succédant à très courts intervalles produisent en général le réflexe cornéen, c'est-à-dire la fermeture réflexe des paupières.

Nous avons alors instillé 2 à 3 gouttes de solutions à titres divers, rendues isotoniques par l'addition de NaCl. 3 gouttes d'une solution à 1 $\frac{0}{100}$ instillées dans le cul de sac conjonctival provoquent déjà de l'hypoesthésie. En effet, après l'instillation de la solution, il faut plus de vingt attouchements de la cornée avec le poil pour provoquer le réflexe oculo-palpébral. Cet état dure 7 à 8 minutes ; ensuite, la sensibilité de la cornée revient rapidement à son état normal.

Après avoir instillé des solutions plus concentrées, nous avons utilisé un crochet mousse pour vérifier l'état de la sensibilité de la cornée. Deux gouttes d'une solution à 5 $\frac{0}{100}$ non additionnées d'adrénaline produisent une anes-

thésie de 9 minutes. La sensibilité normale ne réapparaît que 14 minutes après l'instillation.

Trois gouttes d'une solution à 1 ‰ donnent une anesthésie complète pendant 23 minutes. Après l'adjonction d'adrénaline (1 goutte de chl. d'adrénaline pour 9 gouttes de panthésine), l'insensibilisation dure environ une demi-heure

Quand on utilise des solutions à 2 ‰, on obtient une anesthésie d'une durée de 36 minutes. Cette durée est prolongée à 43 minutes par l'adjonction d'adrénaline.

Nous nous rendrons mieux compte de la valeur anesthésiante de la panthésine en comparant l'action de cette substance avec celle de la cocaïne, le plus puissant anesthésique local utilisé jusqu'à ce jour.

<i>Panthésine</i>		<i>Cocaïne</i>	
Solution	Durée de l'anesthésie	Solution	Durée de l'anesthésie
5 ‰	9 minutes	5 ‰	21 minutes
1 ‰	23 minutes	1 ‰	23 minutes
2 ‰	36 minutes	2 ‰	35 minutes

Une solution de 0,5 ‰ de panthésine n'a pas une action anesthésiante aussi puissante que la cocaïne. Par contre, à 1 ‰ et à 2 ‰, la panthésine a une action égale, sinon supérieure, à celle de la cocaïne.

La panthésine ne produit ni mydryase, ni sécrétion lacrymale, mais un peu d'hyperémie qu'on peut facilement supprimer par l'adjonction d'adrénaline à la solution ; consécutivement, pas de sécrétion mucopurulente, suite d'irritation locale.

Suivent quelques protocoles de nos expériences :

EXPÉRIENCE I.

Temps : Nombre des attouchements tolérés sans que le réflexe se produise :

Avant 1 à 2

0' Instillation de 2 gouttes de la solution à 5⁰/₁₀₀.

2' 10

4' 8 Hypoesthésie pendant 9 minutes.

5' 7

7' 4

8' 2

EXPÉRIENCE II.

Panthésine à 1⁰/₀ :

Panthésine 1⁰/₀ add. d'adrén.
à 1⁰/₁₀₀.

Temps : Etat de la cornée :

Temps : Etat de la cornée :

0' Instillation de 3 gouttes
de solution dans le sac
conjonctival.

0' Instillation de 3 gouttes
dans le sac conjonctival.

1' L'attouchement avec un
instrument mousse ne
produit aucun réflexe.

1' Anesthésie bien marquée.

8' La dépression de la cor-
née avec l'instrument
mousse ne produit aucun
effet.

21' Même état. La dépression
de la cornée avec un ins-
trument mousse ne pro-
duit pas le réflexe.

15' Anesthésie complète.

25' Idem.

23' Même état.

27' La cornée est encore
anesthésiée.

25' L'attouchement de la cor-
née avec un crochet
mousse produit un réflexe
vif.

30' L'instrument mousse pro-
duit le réflexe.

30' Un peu d'hypoesthésie
persiste.

32' Hypoesthésie. Il faut 4 à
5 attouchements de la
cornée avec le poil pour
produire le réflexe (Avant
l'instillation, il n'en
fallait que 2 à 3).

32' Etat normal.

34' Etat normal.

EXPÉRIENCE III.

Panthésine à 2⁰/₀ :

Panthésine à 2⁰/₀ add. d'adrén.
à 1⁰/₁₀₀.

Temps : Etat de la cornée :

- 0' Instillation de 3 gouttes de solution dans le sac conjonctival.
- 1' L'attouchement de la cornée avec le crochet mousse ne produit pas le réflexe.
- 8' Même état. La conjonctive est un peu hyperémée.
- 14' L'anesthésie est encore complète.
- 30' La dépression de la cornée avec l'instrument mousse ne produit aucune réaction.
- 35' L'instrument mousse ne produit pas encore le réflexe oculaire.
- 37' L'attouchement de la cornée avec l'instrument mousse produit le réflexe avec un peu de retard.
- 40' Hypoesthésie.
- 41' L'anesthésie a complètement disparu.

Temps : Etat de la cornée :

- 0' Instillation de 3 gouttes de solution dans le sac conjonctival.
- 1' L'attouchement de la cornée avec le crochet mousse ne produit pas le réflexe.
- 20' Même état.
- 42' Même état.
- 43' Le simple attouchement de la cornée avec l'instrument mousse ne produit pas encore le réflexe.
- 44' L'attouchement avec l'instrument mousse produit un léger clignotement.
- 45' Etat hypoesthésique.
- 47' Idem.
- 51' Etat normal.

2. Effets sur les terminaisons nerveuses.

Nous avons recherché l'action de la panthésine sur les terminaisons nerveuses au moyen de la méthode du professeur A. Moukhtar *. Après avoir rasé la partie dorsolombaire du cobaye, nous lui avons injecté une ou deux gouttes d'anesthésique dans le derme de la région lombaire, à 1-2 cm. de la colonne vertébrale. Le réflexe du peaucier — contraction brusque des muscles peauciers du dos — qu'on provoque chez les cobayes en effleurant ou en piquant très

* Akil Moukhtar : De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensibles cutanées. Comptes rendus de la société de Biologie, 61^{me} année, 1901, t. I, p. 189. Travaux du laboratoire de thérapeutique expérimentale de Genève, Mayor-Wiki, Vol. IX, 1912.

légèrement la peau de la région dorsale, ne se produit plus si le point effleure ou piqué est devenu insensible. Nous avons observé, en nous servant de cette méthode, que l'anesthésie se produit généralement immédiatement après l'injection et la surface anesthésiée a, en moyenne, $1\frac{1}{2}$ ou $\frac{3}{4}$ de cm. de diamètre

Deux gouttes d'une solution d'anesthésique à 0,5 % produisent l'anesthésie du tégument pendant un peu plus d'une heure. Avec l'adjonction d'adrénaline (1 goutte de chl. d'adrén. à 1 % par cc. d'anesthésique), l'anesthésie dure encore plus longtemps.

Une goutte d'une solution à 1 % fait disparaître le réflexe peaucier pendant une heure 10 minutes. Dans ce cas aussi, l'adrénaline augmente fortement la durée de l'anesthésie.

Enfin, une goutte d'une solution à 2 % fait disparaître la sensibilité dans la région injectée pendant 3 heures 20 minutes. Avec une solution identique additionnée d'adrénaline, l'anesthésie dure plus de 4 heures. Pendant l'anesthésie, la place injectée est un peu rouge.

Un à deux jours après l'expérience, le tégument était revenu à son état normal. Nous n'avons jamais observé de nécrose superficielle ou profonde.

D'après les nombreuses expériences faites anciennement au laboratoire de thérapeutique expérimentale de Genève, une solution à 1 % injectée dans le derme, produit l'anesthésie pendant 20 à 25 minutes avec la novocaïne et pendant 40 à 60 minutes avec la cocaïne.

La panthésine, injectée dans le derme, aurait donc une action anesthésiante aussi puissante que celle de la cocaïne, et 2 à 3 fois plus prolongée que celle de la novocaïne.

Suivent quelques protocoles de nos expériences :

EXPÉRIENCE I.

Panthésine à 5 ⁰ / ₁₀₀ :	Panthésine à 5 ⁰ / ₁₀₀ avec adrénaline :
4 h. 19 Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de panthésine à 5 ⁰ / ₁₀₀ . Anesthésie immédiate.	4 h. 17 Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de panthésine à 5 ⁰ / ₁₀₀ additionnées d'adrénaline à 1 ⁰ / ₁₀₀ . Anesthésie immédiate.
4 h. 45 La zone anesthésiée est bien délimitée.	4 h. 55 Zone anesthésiée bien délimitée.
4 h. 47 Même état.	5 h. 30 Territoire anesthésié un peu plus réduit.
4 h. 49 L'étendue de la zone anesthésiée a sensiblement diminué.	5 h. 45 Hypoesthésie.
5 h. 15 Zone d'un 1 ¹ / ₂ cm. de diamètre encore anesthésiée.	
5 h. 25 L'anesthésie a disparu.	

EXPÉRIENCE II.

Injection intradermique de solution de panthésine à 1 ⁰ / ₀ :	Injection intradermique de solution de panthésine 1 ⁰ / ₀ avec adrénaline.
5 h. 55 Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de panthésine à 1 ⁰ / ₀ dans NaCl à 5 ¹ / ₂ 0 ⁰ / ₁₀₀ . L'anesthésie a lieu immédiatement.	5 h. 22 Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de panthésine adrénalisée à 1 ⁰ / ₀ dans NaCl à 5 ¹ / ₂ 0 ⁰ / ₁₀₀ . Anesthésie immédiate d'une zone bien déterminée de 1 ¹ / ₂ cm. de diamètre.
6 h. 20 Zone de 1 cm. de diamètre parfaitement anesthésiée.	6 h. 10 Même état.
6 h. 30 Le territoire anesthésié a un peu diminué.	6 h. 30 La zone anesthésiée n'a pas diminué.
6 h. 45 L'endroit injecté est encore complètement insensible.	7 h. 00 Anesthésie encore complète.

6 h. 55 Même état.

7 h. 35 La zone anesthésiée a diminué. La place de la piqure est cependant complètement insensible.

7 h. 05 L'anesthésie a disparu

7 h. 40 Même état ; on arrête l'observation.

EXPÉRIENCE III.

Injection intradermique d'une solution de panthésine à 2⁰/0.

Injection intradermique d'une solution de panthésine à 2⁰/0 add. d'adrénaline.

Durée de l'anesthésie : 2 h. 45.

Durée de l'anesthésie . plus de 4 heures.

4 h. 28 Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de panthésine à 2⁰/0. Anesthésie immédiate d'une zone bien délimitée ayant un peu plus de 1 cm. de diamètre.

4 h. 24 Injection intradermique de 2 gouttes d'une solution de panthésine à 2⁰/0 additionnée d'adrénaline. Anesthésie immédiate d'une zone bien délimitée ayant plus de 1 cm. de diamètre.

5 h. 15 Anesthésie parfaite d'une zone nettement délimitée et aussi étendue que précédemment.

5 h. 45 Même état.

6 h. 50 Même état.

7 h. 30 Tout le territoire primitivement anesthésié est encore insensible.

6 h. 00 Même état.

8 h. 05 Même état.

6 h. 50 Idem.

8 h. 20 Idem. Arrêt de l'observation.

7 h. 45 Le pincement de la peau à l'endroit injecté ne produit aucune réaction.

7 h. 30 La zone anesthésiée est plus restreinte.

7 h. 50 Etat normal

B. SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

a. *Injection intrarachidienne.*

Injectée dans le canal rachidien lombaire de cobayes, la panthésine produit une anesthésie très nette et d'une durée variable suivant le titre de la solution utilisée.

Deux gouttes d'une solution à 0,5 ‰ ont produit une anesthésie complète des pattes postérieures pendant 25 minutes, accompagnée pendant environ 20 minutes d'une paralysie motrice.

Après une injection d'une goutte d'une solution à 1 ‰, les pattes postérieures ont été absolument insensibles pendant près de 40 minutes. Enfin, deux gouttes d'une solution à 2 ‰ ont produit l'insensibilisation du train postérieur pendant 50 minutes.

La paralysie motrice et l'insensibilisation du train postérieur se sont toujours produits simultanément et immédiatement après l'injection : mais la motilité est constamment revenue un peu avant la sensibilité.

Nous n'avons jamais observé de convulsions pendant la durée de l'anesthésie, ni de délire consécutif. Deux gouttes d'une solution à 2 ‰, injectées dans le canal rachidien, ont produit, par contre, de la dyspnée et de la vasodilatation du train postérieur, pendant plus d'une $\frac{1}{2}$ heure, donc une petite intoxication bulbaire.

De nos nombreuses expériences, nous ne citerons que les deux suivantes :

EXPÉRIENCE I.

3 h. 35 Injection intrarachidienne de deux gouttes d'une solution à 0,5 ‰ de panthésine dans NaCl à 6 ‰.
Immédiatement après l'injection, la paraplégie est totale. La motilité et la sensibilité ont complètement disparu.

- 3 h. 45 Le cobaye est tranquille. Ses pattes postérieures sont paralysées et insensibles.
- 3 h. 52 Même état.
- 4 h. 00 Le cobaye marche en trainant son arrière train encore complètement paralysé et insensible.
- 4 h. 04 La paralysie a disparu mais la sensibilité est encore atténuée.
- 4 h. 07 La motilité et la sensibilité sont normales.

EXPÉRIENCE II.

- 3 h. 40 Injection intrarachidienne de 2 gouttes d'une solution à 20/0. 20 secondes après l'injection, le train postérieur est paralysé. La respiration est dyspnéique.
- 3 h. 55 Pattes postérieures hyperémiées, paralysées et insensibles.
- 4 h. 15 Même état. Forte vasodilatation aux pattes postérieures.
- 4 h. 30 La motilité revient mais la sensibilité est encore très obtuse. La respiration est normale. La vasodilatation a disparu.
- 4 h. 50 La sensibilité redevient plus ou moins normale. Tout trouble de motilité a disparu.

b. *Injections intracérébrales*

L'action des succédanés de la cocaïne est comme celle de l'alcaloïde lui-même, paralysante à concentration forte, excitante à concentration faible, mais l'intensité de l'excitation varie selon les corps envisagés.

Les injections intracérébrales nous permettent de juger du degré de l'excitation que l'on obtient avec de nouveaux anesthésiques. En comparant les résultats avec l'effet que donnerait une dose identique de cocaïne, nous pouvons prévoir, avec plus ou moins de probabilité, si l'usage ou l'abus du nouvel anesthésique local peut conduire à une manie (Mayor).

Pour étudier l'action de la panthésine sur les centres nerveux, nous avons fait des injections superficielles, c'est-

à-dire dans l'écorce du lobe fronto-pariétal, et des injections profondes, dans le ventricule latéral.

Une goutte d'une solution à 2⁰/₀ injectée dans l'écorce cérébrale provoque des convulsions faciales bilatérales, suivies de convulsions généralisées avec chute sur le flanc. Une période de délire plus ou moins accentuée suit la phase convulsive.

Un goutte d'une solution à 3⁰/₀ injectée dans le ventricule latéral provoque des convulsions généralisées alternant avec des mouvements de course, et parfois les signes de l'épilepsie de Brown-Séquard.

Si nous y injectons deux gouttes d'une solution à 3⁰/₀, l'animal tombe instantanément sur le flanc, a des convulsions généralisées et meurt en quelques minutes.

Le petit tableau suivant nous permettra de comparer l'action excitante, convulsivante de la panthésine avec celle des différents anesthésiques locaux utilisés jusqu'à ce jour.

Cocaïne : Injection superf. 1-2 gouttes 1⁰/₀ : Convulsions des 4 membres suivies de délire plus ou ou moins prolongé.

Injection prof. 1 goutte 1⁰/₀ : Convulsions durent plus longtemps.

Injection profonde 1 goutte 5⁰/₀₀ : Convulsions plus rapides.

Injection superf. 2 gouttes 4⁰/₀ : Convulsions, délire prolongé.

Stovaine : Injection profonde 1 goutte 1⁰/₀ : Convulsions aboutissant à la mort.

Injection profonde 1 goutte 5⁰/₀₀ : Convulsions et rétablissement.

Excitation moindre qu'avec la cocaïne.

Alypine : Injection superf. 2 gouttes 1⁰/₀ : Crises jacksoniennes, parfois délire et rongement.

Injection prof. 2 gouttes 1⁰/₀ : Convulsions, rongement. Excitation moindre qu'avec la cocaïne.

Norocaïne : Injection superf. 1 goutte 10⁰/₀ : Hyperexcitation générale.

Injection superf. 2 gouttes 4⁰/₀ : Idem.

Injection prof. 2 gouttes 4⁰/₀ : Convulsions, rétablissement.

Injection profonde 1¹/₂ goutte 10⁰/₀ : Convulsions.

Action relativement peu excitante.

Tropacocaïne : Injection superf. 2 gouttes 2⁰/₀ : Crises jacksoniennes.

Injection superf. 2 gouttes 4⁰/₀ : Délire.

Injection prof. 1 goutte 5⁰/₀₀ : Convulsions, délire.

Injection prof. 2 gouttes 2⁰/₀ : Convulsions, délire.

Injection prof. 2 gouttes 4-5⁰/₀ : Convulsions, délire, parfois mort.

Excitation et délire moindre qu'avec la cocaïne.

Panthésine : Injection superf. 1 goutte 2⁰/₀ : Convulsions, délire.

Injection profonde 1 goutte 3⁰/₀ : Fortes convulsions pendant 10 minutes.

Excitation moindre qu'avec la cocaïne.

Comparée avec les anesthésiques locaux mentionnés ci-dessus, la panthésine produit une excitation relativement modeste, même avec de fortes concentrations. Donc, elle ne sera probablement pas dangereuse au point de vue social, c'est-à-dire que nous n'avons pas de nouvelle manie à craindre.

Suivent deux protocoles caractéristiques, choisis parmi ceux de nos nombreuses expériences :

EXPERIENCE I.

4 h. 45 Trépanation à gauche et injection superficielle d'une goutte d'une solution à 2⁰/₀.

Le cobaye mâchon, secoue la tête, court à droite et à gauche. Il a des convulsions faciales. Il tourne dans le sens des aiguilles d'une montre autour d'un axe perpendiculaire et traversant la région lombosacrée.

- 4 h. 48 Il tombe sur le flanc, exécute des mouvements convulsifs. Un instant après, il se remet sur ses pattes et recommence à mâchonner.
- 4 h. 50 Son nez repose sur le sol. De petites convulsions le forcent parfois à relever la tête.
- 5 h. 00 L'animal mâchonne constamment.
- 5 h. 45 Le cobaye paraît rétabli.

EXPÉRIENCE II.

- 5 h. 05 Injection profonde d'une goutte d'une solution à 3 ‰.
Le cobaye tombe sur le flanc gauche. Il essaye de se gratter l'oreille droite avec la patte postérieure droite. Il tourne fortement la tête du côté droit de telle sorte que le museau touche presque le genou,
(ébauche de l'épilepsie de type Brown-Sequard).
- 5 h. 10 Convulsions généralisées alternant avec des mouvements de course.
- 5 h. 15 Même état.
- 5 h. 20 Plus de mouvement de course. L'animal tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
- 5 h. 45 On sacrifie l'animal pour vérifier l'endroit où l'injection a été faite.
-

IV. DISCUSSION

La panthésine est un anesthésique appartenant à la série des dérivés de l'acide aminobenzoïque, donc, au point de vue chimique, un proche parent de la novocaïne.

Au point de vue physiologique et thérapeutique, on peut la comparer avec les anesthésiques locaux les plus utilisés, tels que la cocaïne, la stovaine, la novocaïne, l'alypine, la tropacocaïne, l'apothésine et la diocaïne p. ex.

Toxicité générale

La toxicité de la panthésine est très variable selon les espèces animales. Les animaux à sang froid sont relativement peu sensibles à la cocaïne. Notre substance s'est montrée environ deux fois plus toxique que l'alcaloïde de l'Erythroxylon Coca. Il est excessivement difficile de donner une explication plausible de ce fait. Est-ce une question de fixation sur les centres vitaux ou sur le myocarde? Nous ne saurions le dire.

La toxicité chez les animaux à sang chaud nous intéresse bien plus. Chez le cobaye et le lapin, la panthésine, sous ce rapport, occupe une place entre la stovaine et la novocaïne. Il est donc probable que chez l'homme aussi la panthésine se placera entre les anesthésiques cités et qu'elle pourra être donnée sans danger à des doses dépassant un peu celles de la stovaine mais devant rester très notablement au-dessous de celles de la novocaïne.

Suit le tableau de la toxicité relative des principaux anesthésiques locaux, constitué avec les chiffres établis au laboratoire de Thérapeutique de Genève :

<i>Grenouille</i>		<i>Lapin</i>		<i>Cobaye</i>	
Diocaïne*	10	Diocaïne	1,5	Diocaïne	2,5
Apothésine	20-25	Holocaine	3,5-4	Cocaïne	4,5
Holocaine	25	Cocaine	5-10	Holocaine	6
Alypine	25	Alypine	5-7	Alypine	6
Panthésine	25	Stovaine	16	Stovaine	11
Cocaïne	42-50	Apothésine	15-18	Panthésine	11
Novocaïne	55-60	Panthésine	20	Anesthésine	20
		Novocaïne	35-40	Novocaïne	35-40

Doses mortelles pour le cobaye, d'après Gessner :

9,3 cg. par kg. pour la panthésine ;

45 cg. par kg. pour la novocaïne.

d'après Rothlin :

15 cg. par kg. pour la panthésine ;

40 cg. par kg. pour la novocaïne.

D'après nos résultats, pour les animaux à sang chaud, la panthésine est 2 à 2¹/₂ fois moins toxique que la cocaïne et 2 à 3¹/₂ fois plus toxique que la novocaïne.

Nous discuterons, un peu plus loin, les chiffres donnés par Gessner et Rothlin.

Système nerveux central

Les injections dans le système vasculaire ou les injections hypodermiques aboutissent, à une certaine dose, à des manifestations d'ordre moteur (convulsions) et à un délire.

Or, ces manifestations n'ont jamais l'intensité de celles que produisent la tropacocaïne, l'apothésine, la stovaine, l'alypine et surtout la cocaïne.

Les injections cérébrales ont montré les mêmes diffé-

* Ces chiffres indiquent la dose mortelle en cg. par kg. d'animal.

rences, quand on compare leurs effets avec ceux d'une injection d'une même dose de cocaïne par exemple.

Nous devons en conclure que l'excitation de l'écorce chez l'homme ne sera pas très forte et qu'il y a peu de risque de voir la panthésine venir remplacer la cocaïne en tant que poison excitant. La panthésinomanie n'est donc pas à craindre.

La rachianesthésie peut être faite avec la panthésine. La substance paraît être dépourvue d'action irritante, donc, de ce côté-là, il n'y aura pas de lésion à redouter.

L'action étant puissante à des doses qui ne provoquent pas de troubles bulbaires, l'anesthésie rachidienne sera probablement moins dangereuse que celle que l'on obtient avec la stovaine et surtout avec la cocaïne.

Cornée et terminaisons nerveuses

Instillée sur la cornée, la panthésine produit une insensibilisation comparable à celle de la cocaïne. Son action est immédiate. En outre, elle ne détermine aucune modification de la pupille et elle ne donne lieu à aucun phénomène d'irritation.

Tableau de la durée de l'anesthésie produite par des solutions identiques de panthésine et de cocaïne :

<i>Panthésine :</i>		<i>Cocaïne :</i>	
Concentration	Durée de l'anesthésie	Concentration	Durée de l'anesthésie
5 ‰	9 minutes	5 ‰	21 minutes
1 ‰	23 minutes	1 ‰	23 minutes
2 ‰	36 minutes	2 ‰	35 minutes

Nous pouvons déduire de ces chiffres qu'à faible concentration (0,5 ‰), le pouvoir anesthésiant de la panthésine n'atteint pas celui de la cocaïne ; par contre, à 1 ‰ et 2 ‰

les deux anesthésiques ont une action anesthésiante équivalente.

Quant à l'action de la panthésine sur les muqueuses autres que celles de l'œil, la clinique seule pourra donner des réponses valables.

Injectée dans le derme, la panthésine a un pouvoir anesthésiant identique à celui de la cocaïne. Une solution de panthésine à 1⁰/₀ a produit l'insensibilisation pendant 1 heure 10 minutes. A concentration égale, la cocaïne ne produit pas d'anesthésie plus d'une heure.

D'autre part, la panthésine n'a jamais produit d'irritation locale : la faible hyperémie qu'elle provoque est facilement compensable par l'adjonction d'adrénaline qui renforce d'ailleurs et prolonge puissamment son action anesthésiante : sa toxicité, nous l'avons dit, est environ la moitié de celle de la cocaïne.

La panthésine paraît donc avoir de sérieux avantages sur la cocaïne. En outre, si l'on tient compte de son puissant pouvoir anesthésiant, on peut affirmer que la panthésine est préférable à la novocaïne, car elle agit plus rapidement et plus longtemps que cette dernière substance, à des doses absolument inoffensives.

Circulation et respiration

La panthésine produit peu de modification de la pression et du pouls jusqu'à des doses fortes. Dans les mêmes conditions, son action cardioplégique est relativement faible. L'arrêt du cœur s'est produit après l'injection, en doses fractionnées, de neuf fois la dose qui tue la respiration.

La cocaïne est beaucoup plus toxique pour le cœur que la panthésine. La novocaïne, par contre, paraît moins nocive pour le système cardiovasculaire que notre nouvel anesthésique.

Accumulation et accoutumance

Ici l'on doit s'abstenir, plus que dans d'autres domaines, de conclure de l'animal à l'homme.

Nous connaissons la facilité extraordinaire avec laquelle l'homme s'habitue à des doses énormes de cocaïne et de morphine. Or, il n'existe aucune observation indubitable d'accoutumance à la cocaïne du lapin ou du cobaye.

L'accoutumance du lapin à la morphine et à ses dérivés tels que l'héroïne, l'eucodal, la dihydromorphine, n'existe pas (Wiki-Tournier).

Nos observations montrant quelques phénomènes d'accumulation chez le cobaye et le lapin n'ont donc qu'un intérêt purement scientifique. Elles ne sont d'ailleurs pas assez nombreuses pour permettre de formuler des règles absolues.

Pendant la rédaction du présent travail ont paru trois articles relatifs à la panthésine. Nous allons en donner un résumé succinct.

En se basant sur le résultat de ses expériences pharmacodynamiques, Gessner affirme que la panthésine a une toxicité 4,5 fois supérieure à celle de la novocaïne pour les cobayes et les larves de salamandres. Le pouvoir anesthésiant de la panthésine, 4 fois supérieur à celui de la novocaïne, serait donc compensé par sa toxicité bien plus élevée. La panthésine aurait une forte action hémolytique. Elle diminuerait l'action de l'adrénaline et sa solution serait fortement acide. N'ayant aucun avantage sur la novocaïne, la panthésine devrait donc être rejetée comme anesthésique local.

De la Clinique chirurgicale de l'Université de Zurich

(Prof. Clairmont), parut un travail de Winterstein pour réfuter les affirmations de Gessner.

Aux expériences défavorables que Gessner a faites sur un certain nombre de cobayes, de grenouilles et de larves de salamandres, Winterstein oppose environ 4.000 expériences cliniques au cours desquelles il n'a jamais observé de phénomènes d'intoxication. Il est donc pratiquement exclu que la panthésine soit 4,5 fois plus toxique que la novocaïne, comme Gessner l'affirme.

L'auteur n'a jamais observé d'hémolyse dans ses expériences cliniques. Le cours de la cicatrisation a toujours été normal; on n'a jamais remarqué d'inflammation, d'infiltration ou de nécrose aux endroits où portait l'injection.

Agissant, par contre, plus rapidement et plus longtemps que la novocaïne, la panthésine doit être considérée comme plus avantageuse que la novocaïne.

Dans une étude parue en même temps que celle de Winterstein, Rothlin se rallie complètement aux conclusions de ce dernier.

En résumé, nous admettons bien plus les conclusions de Winterstein et de Rothlin que celles de Gessner qui nous paraissent excessives et nullement fondées. L'expérimentation peut guider et aider la clinique, jamais elle ne pourra la remplacer. Ce sera finalement toujours la clinique qui décidera de la valeur thérapeutique précise d'un médicament. Si la physiologie rend des services, la clinique seule rend des arrêts. a dit Arnozan.

CONCLUSIONS

1. La panthésine est au point de vue chimique, un proche parent de la novocaïne ; au point de vue pharmacodynamique, elle doit être rapprochée de cette dernière.

2. Son pouvoir anesthésiant local (terminaisons nerveuses cutanées) est égal à celui de la cocaïne.

3. Les solutions à 1⁰/₀ et 2⁰/₀ produisent une anesthésie oculaire identique à celle obtenue avec la cocaïne à concentration égale.

4. L'addition d'adrénaline en accentue et prolonge l'action.

5. L'irritation locale (conjonctive, tissu hypodermique) après injection de solutions à 1-2⁰/₀ est nulle ou négligeable.

6. La toxicité de la panthésine étant environ deux fois celle de la novocaïne et la moitié de celle de la cocaïne, son emploi est moins dangereux que celui de la cocaïne.

7. A doses modérées, la panthésine a une action peu accusée sur la respiration et la circulation ; elle est, par conséquent, relativement peu dangereuse.

8. Dépourvue de propriétés irritantes et possédant une zone maniable large, la panthésine mérite d'être introduite en clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- GRAF. — Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und lokalanaesthesierender Wirkung bei N-alkylierten Leuzinolestern der p-Aminobenzoesäure (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, 99, H. 5/6).
- DI NATALE. — Il nuovo anestetico S.F. 147 (Minerva Medica 1928, N° 33, P. 1268).
- WINTERSTEIN. — Das Lokalanästhetikum S. F. 147 (M. m. W. 1927, Nr. 41, S. 1746); Über ein neues Lokalanästhetikum S. F. 147 (Zbl. f. Chirurg. 1927, Nr. 44); Weitere Erfahrungen über das Lokalanästhetikum S. F. 147 (Panthesin) (Narkose und Anästhesie 1928 Nr. 9, S. 419).
- PFLIMLIN. — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Anaesthetica am Auge, insbesondere von S.F. 147 (Schweiz. med. Wochr. 1927, Nr. 53, S. 1268).
- ROTHLIN. — Ueber das Lokalanästhetikum S.F. 147 (Panthesin) (Schmerz, Narkose — Anaesthesie, 1929, H, 5, S. 177).
- GESSNER. — Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanaesthetikum S.F. 147 (Narkose und Anaesthesie 1929, H. 5, S. 129).
-

